1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

GIOTRIF® 20 mg Filmtabletten
GIOTRIF® 30 mg Filmtabletten
GIOTRIF® 40 mg Filmtabletten
GIOTRIF® 50 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

GIOTRIF 20 mg Filmtabletten
Eine Filmtablette enthält 20 mg Afatinib (als Dimaleat).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Eine Filmtablette enthält 118 mg Lactose (als Monohydrat).

GIOTRIF 30 mg Filmtabletten
Eine Filmtablette enthält 30 mg Afatinib (als Dimaleat).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Eine Filmtablette enthält 176 mg Lactose (als Monohydrat).

GIOTRIF 40 mg Filmtabletten
Eine Filmtablette enthält 40 mg Afatinib (als Dimaleat).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Eine Filmtablette enthält 235 mg Lactose (als Monohydrat).

GIOTRIF 50 mg Filmtabletten
Eine Filmtablette enthält 50 mg Afatinib (als Dimaleat).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Eine Filmtablette enthält 294 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

GIOTRIF 20 mg Filmtabletten
Weiße bis gelbliche, runde, bikonvexe Filmtablette mit abgeschrägten Kanten, mit der Prägung „T20“ auf der einen Seite und dem Logo von Boehringer Ingelheim auf der anderen Seite.

GIOTRIF 30 mg Filmtabletten
Dunkelblaue, runde, bikonvexe Filmtablette mit abgeschrägten Kanten, mit der Prägung „T30“ auf der einen Seite und dem Logo von Boehringer Ingelheim auf der anderen Seite.

GIOTRIF 40 mg Filmtabletten
Hellblaue, runde, bikonvexe Filmtablette mit abgeschrägten Kanten, mit der Prägung „T40“ auf der einen Seite und dem Logo von Boehringer Ingelheim auf der anderen Seite.

GIOTRIF 50 mg Filmtabletten
Dunkelblaue, ovale, bikonvexe Filmtablette, mit der Prägung „T50“ auf der einen Seite und dem Logo von Boehringer Ingelheim auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

GIOTRIF als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von

- epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, *epidermal growth factor receptor*)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) mit aktivierenden EGFR-Mutationen;
- erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit GIOTRIF muss von einem Arzt begonnen und überwacht werden, der Erfahrung mit onkologischen Therapien besitzt.

Vor Beginn einer Behandlung mit GIOTRIF sollte der EGFR-Mutationsstatus vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung
Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg einmal täglich.

Dieses Arzneimittel soll nicht gemeinsam mit Nahrung eingenommen werden. Mindestens 3 Stunden vor und mindestens 1 Stunde nach Einnahme dieses Arzneimittels sollte der Patient keine Nahrung zu sich nehmen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Die Behandlung mit GIOTRIF soll bis zum Fortschreiten der Erkrankung fortgesetzt werden oder bis der Patient das Arzneimittel nicht mehr verträgt (siehe Tabelle 1 unten).

Dosiserhöhung
Bei Patienten, die die Anfangsdosis von 40 mg/Tag im ersten Behandlungszyklus (21 Tage beim NSCLC mit positivem EGFR-Mutationsstatus bzw. 28 Tage beim NSCLC mit Plattenepithel-Histologie) gut vertragen (d. h. kein Auftreten von Diarrhö, Hautausschlag, Stomatitis oder anderen Nebenwirkungen vom CTCAE-Grad > 1), kann eine Dosiserhöhung bis auf maximal 50 mg/Tag in Betracht gezogen werden. Nach einer Dosisreduktion sollte keine Dosiserhöhung erfolgen. Die Tageshöchstdosis beträgt 50 mg.

Dosisanpassung bei Nebenwirkungen
Symptomatische Nebenwirkungen (z. B. schwere/persistierende Diarrhö oder Hautnebenwirkungen) lassen sich erfolgreich durch eine Unterbrechung der Behandlung und Dosisreduktionen oder durch Absetzen von GIOTRIF, wie in Tabelle 1 dargestellt, behandeln (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Tabelle 1: Dosisanpassung bei Nebenwirkungen

Nebenwirkungen nach CTCAE[a]	Empfohlene Dosierung	
Grad 1 oder Grad 2	Keine Unterbrechung[b]	Keine Dosisanpassung
Grad 2 (längerfristig[c] oder nicht tolerierbar) oder Grad ≥ 3	Unterbrechen bis Grad 0/1[b]	Wiederaufnehmen mit Dosisreduktion in 10-mg-Schritten[d]

[a] NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events
[b] Bei Diarrhö sollten umgehend Antidiarrhoika (z. B. Loperamid) eingenommen werden, deren Einnahme bei persistierender Diarrhö so lange fortgesetzt werden soll, bis die weichen Stühle abklingen.
[c] Diarrhö > 48 Stunden und/oder Ausschlag > 7 Tage
[d] Wenn der Patient 20 mg/Tag nicht verträgt, ist eine dauerhafte Beendigung der Therapie mit GIOTRIF zu erwägen.

Bei Auftreten akuter oder sich verstärkender respiratorischer Symptome ist an eine interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease - ILD) zu denken und die Behandlung bis zur Abklärung zu unterbrechen. Bestätigt sich die Diagnose einer ILD, muss GIOTRIF abgesetzt und eine entsprechend geeignete Behandlung begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Vergessene Dosis
Eine vergessene Dosis sollte noch am selben Tag eingenommen werden, sobald der Patient daran denkt. Beträgt der Zeitraum bis zur nächsten geplanten Dosis jedoch weniger als 8 Stunden, darf die vergessene Dosis nicht mehr eingenommen werden.

Behandlung mit P-Glykoprotein(P-gp)-Inhibitoren
Patienten, die eine Behandlung mit einem P-gp-Inhibitor benötigen, sollten diesen zeitlich versetzt einnehmen, d. h. der P-gp-Inhibitor sollte mit möglichst großem zeitlichen Abstand zu GIOTRIF eingenommen werden. Das bedeutet vorzugsweise mit einem Abstand von 6 Stunden zu GIOTRIF (für P-gp-Inhibitoren, die zweimal täglich eingenommen werden) oder 12 Stunden (für P-gp-Inhibitoren, die einmal täglich eingenommen werden) (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion wurde ein erhöhter Afatinib-Plasmaspiegel beobachtet (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit leichter (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²), mittelschwerer (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) oder schwerer (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) sollten überwacht und die Dosis von GIOTRIF angepasst werden, falls sie nicht toleriert wird.
Bei Patienten mit einer eGFR < 15 ml/min/1,73 m² oder unter Dialyse wird die Behandlung mit GIOTRIF nicht empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) Beeinträchtigung der Leberfunktion ist der Afatinib-Plasmaspiegel nicht signifikant verändert (siehe Abschnitt 5.2) und keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Dieses Arzneimittel wurde nicht bei Patienten mit schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Beeinträchtigung der Leberfunktion untersucht und eine Behandlung wird bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Es gibt im Anwendungsgebiet NSCLC keinen relevanten Nutzen von GIOTRIF bei Kindern und Jugendlichen.
Die Behandlung von Kindern oder Jugendlichen mit GIOTRIF wurde durch eine klinische Studie, die an pädiatrischen Patienten mit anderen Erkrankungen durchgeführt wurde, nicht unterstützt (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit ist nicht erwiesen.
Daher wird eine Therapie mit diesem Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Art der Anwendung
Dieses Arzneimittel ist zum Einnehmen. Die Tabletten sind im Ganzen mit Wasser zu schlucken. Bei Patienten, die die Tabletten

nicht im Ganzen schlucken können, können sie in etwa 100 ml kohlensäurefreiem Trinkwasser aufgelöst werden. Hierzu sollen keine anderen Flüssigkeiten verwendet werden. Die Tablette wird im Ganzen in das Wasser gegeben, ohne sie zuvor zu zerstoßen, und über bis zu 15 Minuten gelegentlich umgerührt, bis sie in ganz kleine Partikel zerfallen ist. Die Dispersion sollte umgehend getrunken werden. Das Glas sollte anschließend mit etwa 100 ml Wasser gespült und auch dieses Wasser getrunken werden. Die Dispersion kann auch über eine Magensonde gegeben werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Afatinib oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus
Die Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus des Patienten muss mit einem gut validierten und robusten Verfahren erfolgen, um falsch negative oder falsch positive Ergebnisse zu vermeiden.

Diarrhö
Bei mit GIOTRIF behandelten Patienten wurde über Diarrhö berichtet, darunter schwere Fälle (siehe Abschnitt 4.8). Eine Diarrhö kann zu Dehydratation (mit oder ohne Beeinträchtigung der Nierenfunktion) führen, was in seltenen Fällen zum Tode führte. Die Diarrhö trat in der Regel in den ersten 2 Behandlungswochen, eine Grad-3-Diarrhö meist in den ersten 6 Behandlungswochen auf.

Daher muss sie, insbesondere in den ersten 6 Behandlungswochen, bereits bei ersten Anzeichen proaktiv mit adäquater Hydrierung und Antidiarrhoika behandelt werden. Dabei sollte die Dosis der eingesetzten Antidiarrhoika (z. B. Loperamid), falls erforderlich, bis auf die höchste empfohlene zugelassene Dosis gesteigert werden. Antidiarrhoika müssen für den Patienten schnell zugänglich sein, damit er bereits bei den ersten Anzeichen einer Diarrhö mit der Behandlung beginnen und diese fortsetzen kann, bis er für mindestens 12 Stunden keine weichen Stühle mehr hat. Bei schwerer Diarrhö kann es erforderlich sein, die Behandlung mit GIOTRIF zu unterbrechen, die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung ganz abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2). Dehydrierte Patienten benötigen gegebenenfalls eine intravenöse Elektrolyt- und Flüssigkeitszufuhr.

Unerwünschte Ereignisse im Bereich der Haut
Bei mit diesem Arzneimittel behandelten Patienten wurde über Ausschlag/Akne berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Der Ausschlag ist im Allgemeinen ein leichter bis mittelschwerer erythematöser, akneartiger Ausschlag, der in sonnenexponierten Hautbereichen auftreten oder sich dort verstärken kann. Bei Exposition mit Sonnenlicht sind das Tragen von schützender Kleidung und die Anwendung eines Sonnenschutzmittels ratsam. Eine frühe Behandlung dermatologischer Reaktionen (zum Beispiel mit Hautpflegemitteln, Antibiotika) erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass die Behandlung mit GIOTRIF fortgesetzt werden kann. Bei schweren Hautreaktionen können vorübergehende Unterbrechung der Behandlung, Dosisreduktionen (siehe Abschnitt 4.2), weitere therapeutische Interventionen und die Überweisung an einen Spezialisten mit Erfahrung in der Behandlung derartiger dermatologischer Reaktionen erforderlich werden.

Es wurde über bullöse, blasenbildende und exfoliative Hauterkrankungen berichtet, darunter seltene Verdachtsfälle von Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse. Bei Auftreten von schweren bullösen, blasenbildenden oder exfoliativen Erkrankungen muss die Therapie mit diesem Arzneimittel unterbrochen oder abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Weibliches Geschlecht, niedrigeres Körpergewicht und vorbestehende Beeinträchtigung der Nierenfunktion
Bei weiblichen Patienten, Patienten mit niedrigerem Körpergewicht und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde ein erhöhter Afatinib-Plasmaspiegel beobachtet (siehe Abschnitt 5.2). Dadurch steigt das Risiko für Nebenwirkungen, insbesondere Diarrhö, Ausschlag/Akne und Stomatitis. Es wird empfohlen, Patienten mit diesen Risikofaktoren engmaschig zu überwachen.

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)
Es liegen Berichte vor über ILD oder ILD-artige Nebenwirkungen (wie Lungeninfiltrate, Pneumonitis, akutes Atemnotsyndrom, allergische Alveolitis) mit zum Teil tödlichem Verlauf bei Patienten, die GIOTRIF zur Behandlung eines NSCLC erhielten. Bei 0,7 % der in allen klinischen Studien mit GIOTRIF behandelten Patienten wurden ILD-artige Nebenwirkungen beschrieben (darunter 0,5 % Patienten mit ILD-artigen Nebenwirkungen vom CTCAE-Grad ≥ 3). GIOTRIF wurde nicht bei Patienten mit ILD in der Vorgeschichte untersucht.

Alle Patienten, bei denen pulmonale Symptome (Dyspnoe, Husten, Fieber) akut auftreten und/oder sich ohne erklärbare Ursache verstärken, müssen sorgfältig untersucht werden, um eine ILD auszuschließen. Bis zur Abklärung dieser Symptome sollte die Behandlung mit diesem Arzneimittel unterbrochen werden. Bestätigt sich die Diagnose einer ILD, muss GIOTRIF dauerhaft abgesetzt und eine entsprechende Behandlung begonnen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Schwere Beeinträchtigung der Leberfunktion
Bei weniger als 1 % der mit diesem Arzneimittel behandelten Patienten wurde ein zum Teil tödlich verlaufendes Leberversagen beschrieben. Begleitfaktoren bei diesen Patienten waren vorbestehende Lebererkrankungen und/oder im Zusammenhang mit einem Fortschreiten der malignen Grunderkrankung stehende Begleiterkrankungen. Bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung werden regelmäßige Kontrollen der Leberwerte empfohlen. In den Zulassungsstudien wurde bei 2,4 % (LUX-Lung 3) bzw. 1,6 % (LUX-Lung 8) der mit 40 mg/Tag behandelten Patienten mit normalen Leberfunktionswerten vor Therapiebeginn ein Anstieg der Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST) vom Grad 3 beobachtet. In der LUX-Lung 3-Studie war der Anstieg der ALT/AST-Werte vom Grad 3 bei Patienten mit abweichenden Leberfunktionswerten vor Therapiebeginn um das 3,5fache höher. In der LUX-Lung 8-Studie wurden bei Patienten mit abweichenden Leberfunktionswerten vor Therapiebeginn keine Anstiege

der ALT/AST-Werte vom Grad 3 verzeichnet (siehe Abschnitt 4.8). Verschlechtert sich die Leberfunktion, muss die Therapie gegebenenfalls unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2). Kommt es während der Einnahme von GIOTRIF zu einer schweren Beeinträchtigung der Leberfunktion, muss die Behandlung beendet werden.

Gastrointestinale Perforationen
Bei 0,2 % der in allen randomisierten kontrollierten klinischen Studien mit GIOTRIF behandelten Patienten wurde eine gastrointestinale Perforation beschrieben, zum Teil mit tödlichem Verlauf. In der Mehrzahl der Fälle war die gastrointestinale Perforation mit anderen bekannten Risikofaktoren verbunden, darunter Begleitmedikationen wie Corticosteroide, NSAR oder Angiogenesehemmer, gastrointestinale Ulzeration in der Vorgeschichte, zugrunde liegende Divertikelerkrankung, Alter oder Darmmetastasen an den Perforationsstellen. Kommt es während der Einnahme von GIOTRIF zu einer gastrointestinalen Perforation, muss die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden.

Keratitis
Patienten mit akuten oder sich verschlechternden Augenentzündungen, Tränensekretion, Lichtempfindlichkeit, verschwommenem Sehen, Augenschmerzen und/oder geröteten Augen müssen umgehend einem Augenarzt vorgestellt werden. Bestätigt sich die Diagnose einer ulzerativen Keratitis, muss die Behandlung unterbrochen oder beendet werden. Die Diagnose einer Keratitis sollte Anlass für eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung einer Therapiefortführung sein. Dieses Arzneimittel muss bei Patienten mit bekannter Keratitis, ulzerativer Keratitis oder sehr trockenen Augen in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden. Das Tragen von Kontaktlinsen ist ein weiterer Risikofaktor für Keratitis und Ulzerationen (siehe Abschnitt 4.8).

Linksventrikuläre Funktion
Eine Funktionsstörung des linken Ventrikels durch die Hemmung von HER2 ist beschrieben. Die verfügbaren Daten aus klinischen Studien liefern keine Hinweise darauf, dass dieses Arzneimittel Nebenwirkungen im Bereich der kardialen Kontraktilität hervorruft. Allerdings wurde dieses Arzneimittel nicht bei Patienten mit abnormer linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) oder relevanten kardialen Vorerkrankungen untersucht. Bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren oder Erkrankungen, die die LVEF beeinflussen können, ist eine kardiale Überwachung mit Bestimmung der LVEF zu Beginn und während der Behandlung in Betracht zu ziehen. Ebenso ist bei Patienten, bei denen während der Behandlung relevante kardiale Anzeichen/Symptome auftreten, eine kardiale Überwachung mit Bestimmung der LVEF in Betracht zu ziehen.

Patienten, deren Ejektionsfraktion unterhalb des Normbereichs der Einrichtung liegt, sollten gegebenenfalls einem Kardiologen vorgestellt werden. Gleichzeitig sollte in Erwägung gezogen werden, die Behandlung zu unterbrechen oder abzusetzen.

Wechselwirkungen mit P-Glykoprotein (P-gp)
Die gleichzeitige Behandlung mit starken P-gp-Induktoren kann die Afatinib-Plasmaspiegel verringern (siehe Abschnitt 4.5).

Lactose
Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit Arzneimitteltransportersystemen

Einfluss von P-gp-Inhibitoren und Inhibitoren des Brustkrebs-Resistenz-Proteins (BCRP) auf Afatinib
In-vitro-Studien zeigten, dass Afatinib ein P-gp- und BCRP-Substrat ist. Die Gabe des starken P-gp- und BCRP-Inhibitors Ritonavir (200 mg zweimal täglich für 3 Tage) 1 Stunde vor einer GIOTRIF-Einzeldosis von 20 mg erhöhte die Afatinib-Plasmaspiegel um 48 % (*Area under the curve*, $AUC_{0-\infty}$) bzw. 39 % (maximale Plasmakonzentration C_{max}). Demgegenüber betrug die relative Bioverfügbarkeit von Afatinib bei Gabe von Ritonavir mit oder 6 Stunden nach 40 mg GIOTRIF 119 % ($AUC_{0-\infty}$) und 104 % (C_{max}) bzw. 111 % ($AUC_{0-\infty}$) und 105 % (C_{max}). Entsprechend wird empfohlen, starke P-gp-Inhibitoren (wie unter anderem Ritonavir, Ciclosporin A, Ketoconazol, Itraconazol, Erythromycin, Verapamil, Chinidin, Tacrolimus, Nelfinavir, Saquinavir und Amiodaron) zeitlich versetzt zu GIOTRIF anzuwenden, vorzugsweise mit einem Abstand von 6 Stunden oder 12 Stunden (siehe Abschnitt 4.2).

Einfluss von P-gp-Induktoren auf Afatinib
Die vorherige Behandlung mit Rifampicin (600 mg einmal täglich für 7 Tage), einem starken P-gp-Induktor, verringerte die Afatinib-Plasmaspiegel nach Gabe einer GIOTRIF-Einzeldosis von 40 mg um 34 % ($AUC_{0-\infty}$) bzw. 22 % (C_{max}). Starke P-gp-Induktoren (wie unter anderem Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) können die Afatinib-Plasmaspiegel verringern (siehe Abschnitt 4.4).

Einfluss von Afatinib auf P-gp-Substrate
In-vitro-Daten zufolge ist Afatinib ein mäßiger Inhibitor von P-gp. Basierend auf den klinischen Daten gilt es jedoch als unwahrscheinlich, dass die Behandlung mit GIOTRIF die Plasmakonzentrationen anderer P-gp-Substrate beeinflusst.

Wechselwirkungen mit BCRP
*In-vitro-S*tudien zufolge ist Afatinib ein Substrat und Inhibitor des BCRP-Transporters. Afatinib kann die Bioverfügbarkeit oral angewendeter BCRP-Substrate (insbesondere Rosuvastatin und Sulfasalazin) erhöhen.

Einfluss von Nahrung auf Afatinib
Die gleichzeitige Einnahme einer fettreichen Mahlzeit mit GIOTRIF hatte eine signifikante Reduktion der Afatinib-Exposition um 50 % (C_{max}) bzw. 39 % ($AUC_{0-\infty}$) zur Folge. Dieses Arzneimittel soll nicht gleichzeitig mit Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter
Aus Vorsichtsgründen sind gebärfähige Frauen anzuweisen, während einer Behandlung mit GIOTRIF eine Schwangerschaft zu vermeiden. Während der Behandlung und bis zu 1 Monat nach der letzten Dosis muss eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden.

Schwangerschaft
Aufgrund ihres Wirkmechanismus haben alle Arzneimittel, die an EGFR binden, das Potenzial, gesundheitliche Schäden beim ungeborenen Kind zu verursachen.
Tierexperimentelle Studien mit Afatinib ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Tierexperimentelle Studien ergaben bis in einen maternal letalen Dosisbereich keine Hinweise auf eine Teratogenität. Unerwünschte Wirkungen traten nur im toxischen Dosisbereich auf. Die bei den Tieren gemessene systemische Exposition erreichte jedoch maximal die humantherapeutische Wirkstoffkonzentration (siehe Abschnitt 5.3).

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung dieses Arzneimittels bei Schwangeren vor. Das Risiko für den Menschen ist daher nicht bekannt. Patientinnen, die GIOTRIF während der Schwangerschaft anwenden oder während oder nach einer Behandlung mit GIOTRIF schwanger werden, müssen über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden.

Stillzeit
Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten vom Tier zeigten, dass Afatinib in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Auf der Grundlage dieser Daten ist es wahrscheinlich, dass Afatinib beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Während einer Behandlung mit diesem Arzneimittel ist daher vom Stillen abzuraten.

Fertilität
Es wurden keine Fertilitätsstudien beim Menschen zu Afatinib durchgeführt. Die zur Verfügung stehenden präklinischen toxikologischen Daten zeigten unter höheren Dosen eine Wirkung auf Reproduktionsorgane. Daher lässt sich nicht ausschließen, dass dieses Arzneimittel beim Menschen eine unerwünschte Wirkung auf die Fertilität hat.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

GIOTRIF hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Während der Behandlung mit diesem Arzneimittel wurde bei einigen Patienten über okulare Nebenwirkungen (Konjunktivitis, trockenes Auge, Keratitis) berichtet (siehe Abschnitt 4.8), welche die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die Art der Nebenwirkungen war grundsätzlich mit dem EGFR-hemmenden Wirkmechanismus von Afatinib assoziiert. Eine Zusammenfassung aller Nebenwirkungen ist in Tabelle 2 angegeben. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Diarrhö und unerwünschte Ereignisse im Bereich der Haut (siehe Abschnitt 4.4) sowie Stomatitis und Paronychie (siehe Tabellen 3, 4 und 5). Insgesamt wurde durch eine Dosisreduktion (siehe Abschnitt 4.2) die Inzidenz häufiger Nebenwirkungen vermindert.

Bei den mit GIOTRIF 40 mg einmal täglich behandelten Patienten war eine Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen bei 57 % der Patienten in der Studie LUX-Lung 3 und bei 25 % der Patienten in der Studie LUX-Lung 8 zu verzeichnen. 1,3 % der Patienten in der Studie LUX-Lung 3 und 3,8 % der Patienten in der Studie LUX-Lung 8 brachen die Behandlung aufgrund von Diarrhö und 0 % der Patienten in der Studie LUX-Lung 3 und 2,0 % der Patienten in der Studie LUX-Lung 8 aufgrund von Ausschlag/Akne ab.

ILD-artige Nebenwirkungen traten bei 0,7 % der mit Afatinib behandelten Patienten auf. Es wurde über bullöse, blasenbildende und exfoliative Hauterkrankungen berichtet, darunter seltene Verdachtsfälle von Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse. Jedoch gab es in diesen Fällen mögliche alternative Krankheitsursachen (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Tabelle 2 bietet einen Überblick über die Häufigkeit von Nebenwirkungen in allen Studien sowie aus Erfahrungen nach Markteinführung von GIOTRIF in Tagesdosen von 40 mg oder 50 mg als Monotherapie beim NSCLC. Die folgenden Begriffe werden verwendet, um die Nebenwirkungen nach ihrer Häufigkeit anzugeben: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2: Nebenwirkungen nach Häufigkeitsgruppe

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Paronychie[1]	Zystitis		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetit vermindert	Dehydratation Hypokaliämie		
Erkrankungen des Nervensystems		Dysgeusie		

Augenerkrankungen		Konjunktivitis Trockenes Auge	Keratitis Aberrantes Wimpernwachstum	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis	Rhinorrhö	Interstitielle Lungenerkrankung	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö Stomatitis[2] Übelkeit Erbrechen	Dyspepsie Cheilitis	Pankreatitis Gastrointestinale Perforation	
Leber- und Gallenerkrankungen		Alaninaminotransferase erhöht Aspartataminotransferase erhöht		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag[3] Dermatitis akneiform[4] Pruritus[5] Trockene Haut[6]	Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom Nagelerkrankungen[8]		Stevens-Johnson-Syndrom[7] Epidermolysis acuta toxica[7]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelspasmen		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenfunktionsbeeinträchtigung / Nierenversagen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber		
Untersuchungen		Gewicht erniedrigt		

[1] Umfasst Paronychie, Nagelinfektion, Nagelbettinfektion
[2] Umfasst Stomatitis, Stomatitis aphthosa, Schleimhautentzündung, Mundulzeration, Erosion an der Mundschleimhaut, Schleimhauterosion, Schleimhautulzeration
[3] Umfasst die Gruppe der bevorzugten Begriffe zu Ausschlag
[4] Umfasst Akne, Akne pustulös, Dermatitis akneiform
[5] Umfasst Pruritus, Pruritus generalisiert
[6] Umfasst trockene Haut, Haut aufgeplatzt
[7] Auf Basis von Erfahrungen nach Markteinführung
[8] Umfasst Nagelerkrankung, Onycholyse, Nageltoxizität, Onychoklasie, einwachsender Nagel, Nagel-Dellenbildung, Onychomadesis, Nagelverfärbung, Nageldystrophie, Nagelfurchung und Onychogrypose

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Die Tabellen 3 und 4 bieten einen Überblick über sehr häufige Nebenwirkungen bei mit GIOTRIF behandelten Patienten, die in der LUX-Lung 3-Studie bzw. in der LUX-Lung 7-Studie bei mindestens 10 % der Patienten zu verzeichnen waren, nach *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC)-Grad.

Tabelle 3: Sehr häufige Nebenwirkungen in der LUX-Lung 3-Studie

	GIOTRIF (40 mg/Tag) N = 229			Pemetrexed/ Cisplatin N = 111		
NCI-CTC-Grad	Alle Grade	3	4	Alle Grade	3	4
MedDRA bevorzugter Begriff	%	%	%	%	%	%
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Paronychie[1]	57,6	11,4	0	0	0	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Appetit vermindert	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Epistaxis	13,1	0	0	0,9	0,9	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Diarrhö	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Stomatitis[2]	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Cheilitis	12,2	0	0	0,9	0	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Ausschlag[3]	70,3	14	0	6,3	0	0
Dermatitis akneiform[4]	34,9	2,6	0	0	0	0

Trockene Haut[5]	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Pruritus[6]	19,2	0,4	0	0,9	0	0
Untersuchungen						
Gewicht erniedrigt	10,5	0	0	9,0	0	0

[1] Umfasst Paronychie, Nagelinfektion, Nagelbettinfektion
[2] Umfasst Stomatitis, Stomatitis aphthosa, Schleimhautentzündung, Mundulzeration, Erosion an der Mundschleimhaut, Schleimhauterosion, Schleimhautulzeration
[3] Umfasst die Gruppe der bevorzugten Begriffe zu Ausschlag
[4] Umfasst Akne, Akne pustulös, Dermatitis akneiform
[5] Umfasst trockene Haut, Haut aufgeplatzt
[6] Umfasst Pruritus, Pruritus generalisiert

Tabelle 4: Sehr häufige Nebenwirkungen in der LUX-Lung 7-Studie

	GIOTRIF (40 mg/Tag) N = 160			Gefitinib N = 159		
NCI-CTC-Grad	Alle Grade	3	4	Alle Grade	3	4
MedDRA bevorzugter Begriff	%	%	%	%	%	%
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Paronychie[1]	57,5	1,9	0	17,0	0,6	0
Zystitis[2]	11,3	1,3	0	7,5	1,3	0,6
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Appetit vermindert	27,5	1,3	0	24,5	1,9	0
Hypokaliämie[3]	10,6	2,5	1,3	5,7	1,3	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Rhinorrhö[4]	19,4	0	0	7,5	0	0
Epistaxis	18,1	0	0	8,8	0	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Diarrhö	90,6	13,8	0,6	64,2	3,1	0
Stomatitis[5]	64,4	4,4	0	27,0	0	0
Übelkeit	25,6	1,3	0	27,7	1,3	0
Erbrechen	19,4	0,6	0	13,8	2,5	0
Dyspepsie	10,0	0	0	8,2	0	0
Leber- und Gallenerkrankungen						
Alaninaminotransferase erhöht	11,3	0	0	27,7	8,8	0,6
Erkrankungen der Haut und des Unterhautlgewebes						
Ausschlag[6]	80,0	7,5	0	67,9	3,1	0
Trockene Haut	32,5	0	0	39,6	0	0
Pruritus[7]	25,6	0	0	25,2	0	0
Dermatitis akneiform[8]	23,8	1,9	0	32,1	0,6	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Fieber	13,8	0	0	6,3	0	0
Untersuchungen						
Gewicht erniedrigt	10,0	0,6	0	5,7	0,6	0

[1] Umfasst Paronychie, Nagelinfektion, Nagelbettinfektion
[2] Umfasst Zystitis, Harnwegsinfektion
[3] Umfasst Hypokaliämie, Kalium im Blut erniedrigt
[4] Umfasst Rhinorrhö, Nasenentzündung
[5] Umfasst Stomatitis, Stomatitis aphthosa, Schleimhautentzündung, Mundulzeration, Schleimhauterosion
[6] Umfasst die Gruppe der bevorzugten Begriffe zu Ausschlag
[7] Umfasst Pruritus, Pruritus generalisiert
[8] Umfasst Dermatitis akneiform, Akne

Abweichungen der Leberfunktionstests
Bei mit 40 mg GIOTRIF behandelten Patienten wurden Leberenzymveränderungen beobachtet (wie zum Beispiel ein ALT- und AST-Anstieg), wobei diese meist vorübergehend waren und nicht zu einem Behandlungsabbruch führten. ALT-Anstiege Grad 2 (> 2,5 bis 5,0fache der Obergrenze des Normalbereichs) waren bei < 8 % der mit diesem Arzneimittel behandelten Patienten, Grad-3-Anstiege (> 5,0 bis 20,0fache der Obergrenze des Normalbereichs) bei < 4 % der mit GIOTRIF behandelten Patienten zu verzeichnen (siehe Abschnitt 4.4).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Tabelle 5 bietet einen Überblick über sehr häufige Nebenwirkungen bei mit GIOTRIF behandelten Patienten, die in der LUX-Lung 8-Studie bei mindestens 10 % der Patienten zu verzeichnen waren, nach *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC)-Grad.

Tabelle 5: Sehr häufige Nebenwirkungen in der LUX-Lung 8-Studie*

	GIOTRIF (40 mg/Tag) N = 392			Erlotinib N = 395		
NCI-CTC-Grad	Alle Grade	3	4	Alle Grade	3	4
MedDRA bevorzugter Begriff	%	%	%	%	%	%
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Paronychie[1]	11,0	0,5	0	5,1	0,3	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Appetit vermindert	24,7	3,1	0	26,1	2,0	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Diarrhö	74,7	9,9	0,8	41,3	3,0	0,3
Stomatitis[2]	30,1	4,1	0	10,6	0,5	0
Übelkeit	20,7	1,5	0	16,2	1,0	0,3
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Ausschlag[3]	60,7	5,4	0	56,7	8,1	0
Dermatitis akneiform[4]	14,0	1,3	0	18,0	2,5	0

* Angabe der Häufigkeit der Patienten mit Nebenwirkungen jeder Ursache
[1] Umfasst Paronychie, Nagelinfektion, Nagelbettinfektion
[2] Umfasst Stomatitis, Stomatitis aphthosa, Schleimhautentzündung, Mundulzeration, Erosion an der Mundschleimhaut, Schleimhauterosion, Schleimhautulzeration
[3] Umfasst die Gruppe der bevorzugten Begriffe zu Ausschlag
[4] Umfasst Akne, Akne pustulös, Dermatitis akneiform

Abweichungen der Leberfunktionstests
Bei mit 40 mg GIOTRIF behandelten Patienten wurden Leberenzymveränderungen beobachtet (wie zum Beispiel ein ALT- und AST-Anstieg), wobei diese meist vorübergehend waren und nicht zu einem Behandlungsabbruch führten. ALT-Anstiege Grad 2 waren bei 1 %, Grad-3-Anstiege bei 0,8 % der mit GIOTRIF behandelten Patienten zu verzeichnen (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome
Die höchsten Afatinib-Dosen, die in klinischen Studien der Phase I bei einer begrenzten Patientenzahl untersucht wurden, waren 160 mg einmal täglich für 3 Tage und 100 mg einmal täglich für 2 Wochen. Unter diesen Dosen wurden vorwiegend dermatologische (Ausschlag/Akne) und gastrointestinale Nebenwirkungen (insbesondere Diarrhö) beobachtet. Bei 2 gesunden Jugendlichen waren Überdosierungen infolge der Einnahme von jeweils 360 mg Afatinib (als Teil einer kombinierten Arzneimitteleinnahme) mit den unerwünschten Ereignissen Übelkeit, Erbrechen, Asthenie, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Abdominalschmerzen und Anstieg der Amylase (< 1,5fache der Obergrenze des Normalbereichs) verbunden. Beide Patienten erholten sich von diesen unerwünschten Ereignissen.

Behandlung
Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit diesem Arzneimittel. Bei Verdacht auf eine Überdosierung muss GIOTRIF abgesetzt und eine Supportivtherapie eingeleitet werden.

Sofern indiziert, kann noch nicht resorbiertes Afatinib durch Induktion von Erbrechen oder Magenspülung eliminiert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EB03

Wirkmechanismus
Afatinib ist ein starker und selektiver irreversibler Blocker der ErbB-Familie. Afatinib bindet kovalent an alle von den Mitgliedern der ErbB-Familie EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 und ErbB4 gebildeten Homo- und Heterodimere und blockiert irreversibel die Signalgebung über diese Rezeptoren.

Pharmakodynamische Wirkungen

Eine aberrante ErbB-Signalgebung, getriggert durch Rezeptor-Mutationen und/oder -Amplifikation und/oder Überexpression von Rezeptor-Liganden, trägt zum malignen Phänotyp bei. Eine EGFR-Mutation definiert einen unterschiedlichen molekularen Subtyp des Lungenkarzinoms.

In nicht-klinischen Krankheitsmodellen mit einer Dysregulierung des ErbB-Signalweges blockiert Afatinib als Monotherapie effektiv die Signalgebung der ErbB-Rezeptoren und hemmt auf diese Weise das Tumorwachstum oder bewirkt eine Tumorrückbildung. NSCLC-Tumore mit häufigen aktivierenden EGFR-Mutationen (Del 19, L858R) und mit verschiedenen weniger häufigen EGFR-Mutationen in Exon 18 (G719X) und Exon 21 (L861Q) sprechen im nicht-klinischen und klinischen Bereich besonders sensitiv auf eine Behandlung mit Afatinib an. Bei NSCLC-Tumoren mit Insertions-Mutationen in Exon 20 wurde eine begrenzte nicht-klinische und/oder klinische Wirksamkeit beobachtet.

Die Akquisition einer sekundären T790M-Mutation ist ein wesentlicher Mechanismus der erworbenen Resistenz gegen Afatinib. Die Gen-Dosis des T790M enthaltenden Allels korreliert *in vitro* mit dem Grad der Resistenz. Nach Krankheitsprogression unter Afatinib wird die T790M-Mutation in etwa 50 % der Tumoren von Patienten gefunden, für die gegen T790M gerichtete EGFR-TKIs als nächste Therapielinienoption in Betracht gezogen werden können. Präklinisch gab es Hinweise auf weitere potenzielle Mechanismen der Resistenz gegen Afatinib und klinisch wurde eine MET-Genamplifikation beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

GIOTRIF bei Patienten mit NSCLC mit EGFR-Mutationen

LUX-Lung 3-Studie
Die Wirksamkeit und Sicherheit von GIOTRIF als Firstline-Therapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (Stadium IIIB oder IV) und positivem EGFR-Mutationsstatus wurde im Rahmen einer weltweiten, multizentrischen, randomisierten unverblindeten Studie untersucht. Die Patienten wurden mit einem auf einer Polymerasekettenreaktion (PCR) basierenden Verfahren (*TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit*, Qiagen Manchester Ltd) auf 29 verschiedene EGFR-Mutationen untersucht und erhielten randomisiert im Verhältnis 2:1 GIOTRIF 40 mg einmal täglich oder bis zu 6 Zyklen Pemetrexed/Cisplatin. Die randomisierten Patienten waren zu 65 % weiblich und hatten ein medianes Lebensalter von 61 Jahren und einen ECOG-Performance-Status bei Studienbeginn von 0 (39 %) oder 1 (61 %). Sie waren zu 26 % „kaukasischer“ und zu 72 % asiatischer Herkunft. 89 % der Patienten hatten häufige EGFR-Mutationen (Del 19 oder L858R).

Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (progression free survival - PFS) mittels unabhängiger Beurteilung; die sekundären Endpunkte umfassten Gesamtüberleben (overall survival - OS) und objektive Ansprechrate (ORR). Zum Zeitpunkt der Analyse am 14. Nov. 2013 war bei 176 Patienten (76,5 %) im Afatinib-Arm und bei 70 Patienten (60,9 %) im Chemotherapie-Arm ein Ereignis aufgetreten, das zur PFS-Analyse beitrug, d. h. Krankheitsprogression gemäß zentraler unabhängiger Beurteilung oder Tod. Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Abbildung 1 sowie in den Tabellen 6 und 7 wiedergegeben.

LUX-Lung 6-Studie
Die Wirksamkeit und Sicherheit von GIOTRIF bei Patienten asiatischer Herkunft mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom der Lunge im Stadium IIIB/IV und positivem EGFR-Mutationsstatus wurden in einer randomisierten, multizentrischen, unverblindeten Studie untersucht. Ähnlich wie in der LUX-Lung 3-Studie wurden Patienten mit nicht vorbehandeltem NSCLC mit dem *TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit* (Qiagen Manchester Ltd) auf EGFR-Mutationen untersucht. Die randomisierten Patienten waren zu 65 % weiblich, hatten ein medianes Lebensalter von 58 Jahren und waren alle asiatischer Herkunft. 89 % der Studienteilnehmer waren Patienten mit häufigen EGFR-Mutationen.

Der primäre Endpunkt war das PFS gemäß zentraler unabhängiger Beurteilung; sekundäre Endpunkte waren OS und ORR.
In beiden Studien wurden bei den Patienten mit positivem EGFR-Mutationsstatus mit GIOTRIF signifikante Verbesserungen des PFS im Vergleich zur Chemotherapie nachgewiesen. Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Abbildung 1 (LUX-Lung 3-Studie) sowie in den Tabellen 6 und 7 (Studien LUX-Lung 3 und 6) zusammengefasst. Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse in den Subgruppen der Patienten mit zwei häufigen EGFR-Mutationen – Del 19 und L858R.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das PFS gemäß unabhängiger Beurteilung nach Behandlungsgruppe in der LUX-Lung 3-Studie (Gesamtpopulation)

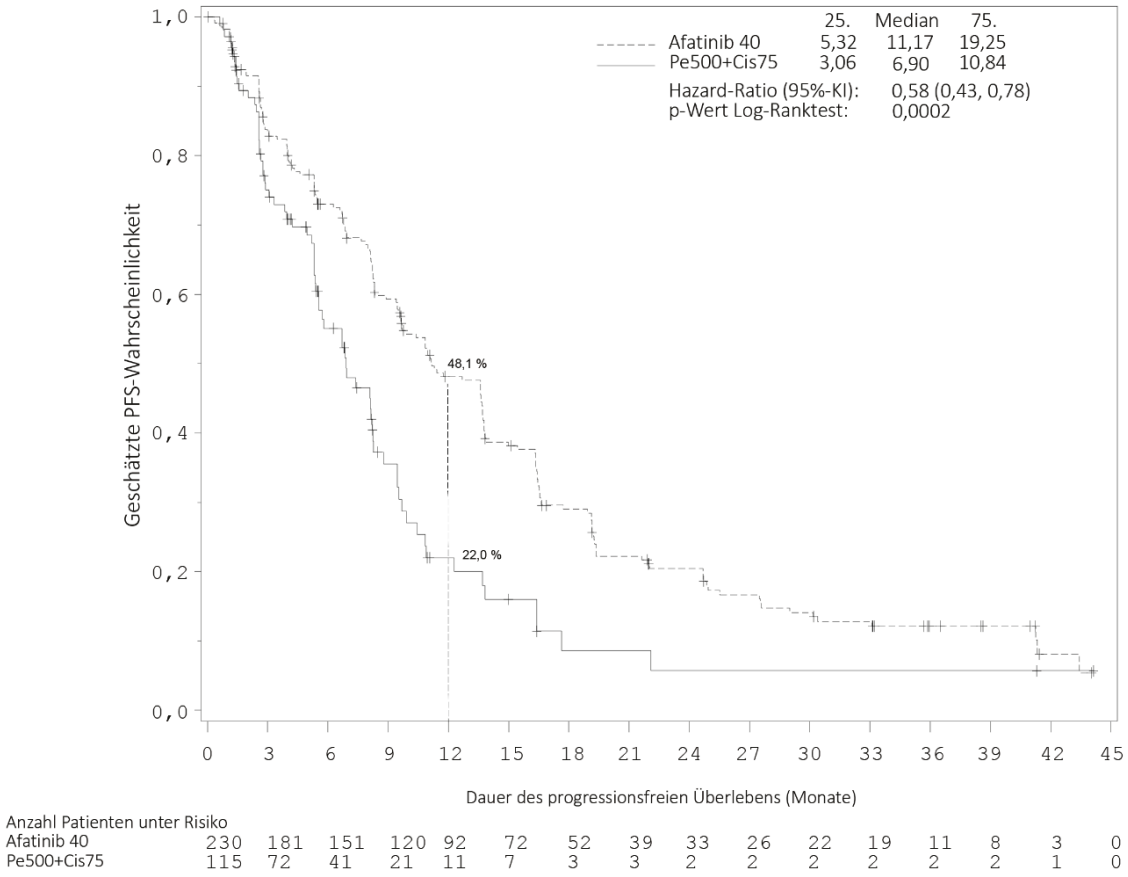


Tabelle 6: Wirksamkeitsergebnisse zu GIOTRIF vs. Pemetrexed/Cisplatin (LUX-Lung 3-Studie) oder Gemcitabin/Cisplatin (LUX-Lung 6-Studie) (unabhängige Beurteilung)

	LUX-Lung 3-Studie		LUX-Lung 6-Studie	
	GIOTRIF (N = 230)	Pemetrexed/ Cisplatin (N = 115)	GIOTRIF (N = 242)	Gemcitabin/ Cisplatin (N = 122)
Progressionsfreies Überleben Monate (Median)	11,2	6,9	11,0	5,6
Hazard-Ratio (HR) (95 %-KI)	0,58 (0,43-0,78)		0,28 (0,20-0,39)	
p-Wert[1]	0,0002		< 0,0001	
1-Jahres-PFS-Rate	48,1 %	22,0 %	46,7 %	2,1 %
Objektive Ansprechrate (CR+PR)[2]	56,5 %	22,6 %	67,8 %	23,0 %
Odds-Ratio (OR) (95 %-KI)	4,80 (2,89-8,08)		7,57 (4,52-12,68)	
p-Wert[1]	< 0,0001		< 0,0001	
Gesamtüberleben (OS) Monate (Median)	28,2	28,2	23,1	23,5
Hazard-Ratio (HR) (95 %-KI)	0,88 (0,66-1,17)		0,93 (0,72-1,22)	
p-Wert[1]	0,3850		0,6137	

[1] p-Wert für PFS/OS mittels stratifiziertem Log-Rang-Test; p-Wert für objektive Ansprechrate mittels logistischer Regression
[2] CR = komplette Remission; PR = partielle Remission

Tabelle 7: PFS- und OS-Wirksamkeitsergebnisse zu GIOTRIF vs. Pemetrexed/Cisplatin (LUX-Lung 3-Studie) oder Gemcitabin/Cisplatin (LUX-Lung 6-Studie) in den vordefinierten Subgruppen der EGFR-Mutationen Del 19 und L858R (unabhängige Beurteilung)

	LUX-Lung 3-Studie		LUX-Lung 6-Studie	
Del 19	**GIOTRIF** (N = 112)	**Pemetrexed/ Cisplatin** (N = 57)	**GIOTRIF** (N = 124)	**Gemcitabin/ Cisplatin** (N = 62)
Progressionsfreies Überleben Monate (Median)	13,8	5,6	13,1	5,6
Hazard-Ratio (HR) (95 %-KI)	0,26 (0,17-0,42)		0,20 (0,13-0,33)	
p-Wert[1]	< 0,0001		< 0,0001	
Gesamtüberleben (OS) Monate (Median)	33,3	21,1	31,4	18,4
Hazard-Ratio (HR) (95 %-KI)	0,54 (0,36-0,79)		0,64 (0,44-0,94)	
p-Wert[1]	0,0015		0,0229	
L858R	**GIOTRIF** (N = 91)	**Pemetrexed/ Cisplatin** (N = 47)	**GIOTRIF** (N = 92)	**Gemcitabin/ Cisplatin** (N = 46)
Progressionsfreies Überleben Monate (Median)	10,8	8,1	9,6	5,6
Hazard-Ratio (HR) (95 %-KI)	0,75 (0,48-1,19)		0,31 (0,19-0,52)	
p-Wert[1]	0,2191		< 0,0001	
Gesamtüberleben (OS) Monate (Median)	27,6	40,3	19,6	24,3
Hazard-Ratio (HR) (95 %-KI)	1,30 (0,80-2,11)		1,22 (0,81-1,83)	
p-Wert[1]	0,2919		0,3432	

[1] p-Wert für PFS/OS mittels stratifiziertem Log-Rang-Test

In der vordefinierten Subgruppe der häufigen Mutationen (Del 19 und L858R kombiniert) für GIOTRIF und Chemotherapie betrug das mediane PFS 13,6 Monate vs. 6,9 Monate (HR 0,48; 95 %-KI 0,35-0,66; p < 0,0001; N = 307) in der LUX-Lung 3-Studie bzw. 11,0 Monate vs. 5,6 Monate (HR 0,24; 95 %-KI 0,17-0,35; p < 0,0001; N = 324) in der LUX-Lung 6-Studie.

Der PFS-Vorteil war von einer Verbesserung krankheitsbezogener Symptome und einer Verlängerung der Zeit bis zu deren Verschlechterung begleitet (siehe Tabelle 8). Die Mittelwerte über den zeitlichen Verlauf für die allgemeine Lebensqualität, den allgemeinen Gesundheitszustand sowie physische, Rollen-, kognitive, soziale und emotionale Funktionen waren unter GIOTRIF signifikant besser.

Tabelle 8: Ergebnisse für die Symptome für GIOTRIF vs. Chemotherapie in den Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 (EORTC QLQ-C30 & QLQ-LC13)

	LUX-Lung 3-Studie		
	Husten	**Dyspnoe**	**Schmerzen**
% der Patienten mit Verbesserung [a]	67 % vs. 60 %; p = 0,2133	65 % vs. 50 %; p = 0,0078	60 % vs. 48 %; p = 0,0427
Verlängerung der medianen Zeit bis zur Verschlechterung (Monate) [a,b]	27,0 vs. 8,0 HR 0,60; p = 0,0062	10,4 vs. 2,9 HR 0,68; p = 0,0129	4,2 vs. 3,1 HR 0,83; p = 0,1882
	LUX-Lung 6-Studie		
	Husten	**Dyspnoe**	**Schmerzen**
% der Patienten mit Verbesserung [a]	76 % vs. 55 %; p = 0,0003	71 % vs. 48 %; p < 0,0001	65 % vs. 47 %; p = 0,0017
Verlängerung der medianen Zeit bis zur Verschlechterung (Monate) [a,b]	31,1 vs. 10,3 HR 0,46; p = 0,0001	7,7 vs. 1,7 HR 0,53; p < 0,0001	6,9 vs. 3,4 HR 0,70; p = 0,0220

[a] Werte für GIOTRIF vs. Chemotherapie, p-Wert mittels logistischer Regression
[b] p-Wert für die Zeit bis zur Verschlechterung mittels stratifiziertem Log-Rang-Test

LUX-Lung 2-Studie
Die LUX-Lung 2-Studie war eine einarmige Phase-II-Studie, bei der 129 EGFR-TKI-naive Patienten mit einem Adenokarzinom der Lunge im Stadium IIIB oder IV und EGFR-Mutationen untersucht wurden. Die Patienten wurden im Rahmen der Firstline- (N = 61) oder Secondline-Therapie (N = 68), d. h. nach Versagen eines vorherigen Chemotherapie-Protokolls, aufgenommen. Bei 61 im Rah-

men der Firstline-Therapie behandelten Patienten betrug die bestätigte ORR der unabhängigen Beurteilung zufolge 65,6 % und die DCR 86,9 %. Das mediane PFS betrug in der unabhängigen Beurteilung 12,0 Monate. Bei der Patientengruppe, die eine vorherige Chemotherapie erhalten hatte, wurde eine vergleichbar hohe Wirksamkeit erreicht (N = 68; ORR: 57,4 %; Median des PFS gemäß unabhängiger Beurteilung: 8 Monate). Das aktualisierte mediane OS für die Firstline- und Secondline-Therapie betrug 31,7 Monate bzw. 23,6 Monate.

LUX-Lung 7-Studie
Die LUX-Lung 7-Studie ist eine randomisierte, weltweite, unverblindete Phase-IIb-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von GIOTRIF im Rahmen der Firstline-Therapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom der Lunge (Stadium IIIB oder IV) und EGFR-Mutationen. Die Patienten wurden mit dem *TheraScreen® EGFR RGQ PCR Kit* (Qiagen Manchester Ltd.) auf aktivierende EGFR-Mutationen (Del 19 und/oder L858R) untersucht. Die Patienten (N = 319) erhielten randomisiert (1:1) GIOTRIF 40 mg oral einmal täglich (N = 160) oder Gefitinib 250 mg oral einmal täglich (N = 159). Die Randomisierung wurde nach EGFR-Mutationsstatus (Del 19; L858R) und Vorliegen von Hirnmetastasen (ja; nein) stratifiziert.

Die randomisierten Patienten waren zu 62 % weiblich, hatten ein medianes Lebensalter von 63 Jahren und zu 16 % Hirnmetastasen. Der ECOG-Performance-Status bei Studienbeginn war 0 (31 %) oder 1 (69 %). 57 % der Patienten waren asiatischer und 43 % nicht-asiatischer Herkunft. Die Patienten hatten eine Tumorprobe mit einer EGFR-Mutation, die entweder als Exon-19-Deletion (58 %) oder Exon-21-L858R-Substitution (42 %) kategorisiert wurde.

Die co-primären Endpunkte waren u. a. PFS, erhoben mittels unabhängiger Beurteilung, und OS. Sekundäre Endpunkte waren u. a. ORR und Krankheitskontrollrate (DCR). GIOTRIF verbesserte das PFS und die ORR der Patienten mit positivem EGFR-Mutationsstatus im Vergleich zu Gefitinib signifikant. Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9: Wirksamkeitsergebnisse zu GIOTRIF vs. Gefitinib (LUX-Lung 7-Studie) auf Basis der primären Analyse, Stand August 2015

	GIOTRIF (N = 160)	Gefitinib (N = 159)	Hazard-Ratio/ Odds-Ratio (95 %-KI) p-Wert[2]
Medianes PFS (Monate), Gesamtstudienpopulation	11,0	10,9	HR 0,73 (0,57-0,95) 0,0165
18-Monats-PFS-Rate	27 %	15 %	
24-Monats-PFS-Rate	18 %	8 %	
Medianes OS (Monate)[1], Gesamtstudienpopulation	27,9	24,5	HR 0,86 (0,66-1,12) 0,2580
Nach 18 Monaten am Leben	71 %	67 %	
Nach 24 Monaten am Leben	61 %	51 %	
Objektive Ansprechrate (CR+PR)[3]	70 %	56 %	OR 1,87 (1,12-2,99) 0,0083

[1] OS-Ergebnisse auf Basis der primären OS-Analyse, Stand April 2016, bei Ereignisraten von 109 (68,1 %) bzw. 117 (73,6 %) im GIOTRIF- bzw. Gefitinib-Behandlungsarm
[2] p-Wert für PFS/OS mittels stratifiziertem Log-Rang-Test; p-Wert für objektive Ansprechrate mittels stratifizierter logistischer Regression
[3] CR = komplette Remission; PR = partielle Remission

Die Hazard-Ratio für das PFS betrug bei Patienten mit DEL-19-Mutationen bzw. L858R-Mutationen 0,76 (95 %-KI [0,55-1,06]; p = 0,1071) bzw. 0,71 (95 %-KI [0,47-1,06]; p = 0,0856) für Afatinib vs. Gefitinib.

Analyse der Wirksamkeit von GIOTRIF bei EGFR-TKI-naiven Patienten mit Tumoren, die weniger häufige EGFR-Mutationen aufweisen (LUX-Lung 2/3/6)
In drei klinischen GIOTRIF-Studien mit prospektiver Tumorgenotypisierung (Phase-III-Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 sowie einarmige Phase-II-Studie LUX-Lung 2) wurde eine Datenanalyse von insgesamt 75 TKI-naiven Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom der Lunge (Stadium IIIb–IV) durchgeführt, deren Tumoren wenig häufige EGFR-Mutationen aufwiesen (definiert als jede Mutation, die keine Del-19- oder L858R-Mutation war). Die Patienten wurden mit GIOTRIF 40 mg (in allen drei Studien) oder 50 mg (LUX-Lung 2) zum Einnehmen einmal täglich behandelt.

Bei Patienten mit Tumormutationen, die als G719X- (N = 18), L861Q- (N = 16) oder S768I-Substitution (N = 8) kategorisiert worden waren, betrug die bestätigte ORR 72,2 %, 56,3 % bzw. 75,0 %. Der Median der Dauer des Ansprechens betrug 13,2 Monate, 12,9 Monate bzw. 26,3 Monate.

Bei Patienten mit Tumormutationen, die als Exon-20-Insertion (N = 23) kategorisiert worden waren, betrug die bestätigte ORR 8,7 % und der Median der Dauer des Ansprechens 7,1 Monate. Bei Patienten mit *De-novo*-T790M-Mutationen (N = 14) betrug die bestätigte ORR 14,3 % und der Median der Dauer des Ansprechens 8,3 Monate.

GIOTRIF bei Patienten mit NSCLC mit Plattenepithel-Histologie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von GIOTRIF als Secondline-Therapie für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie wurden in der randomisierten, unverblindeten globalen Phase-III-Studie LUX-Lung 8 untersucht. Patienten, die mindestens 4 Zyklen einer Platin-basierten Therapie im Rahmen einer Firstline-Therapie erhielten, wurden anschließend randomisiert im Verhältnis 1:1 der Behandlung mit täglich GIOTRIF 40 mg oder mit Erlotinib 150 mg bis zur Progression zugeteilt. Die Randomisierung wurde nach ethnischer Herkunft (Ostasiaten vs. Nicht-Ostasiaten) stratifiziert. Der primäre Endpunkt war das PFS; das OS war der wichtigste sekundäre Endpunkt. Andere sekundäre Endpunkte waren ORR, Krankheitskontrollrate (DCR), Veränderung der Tumorgröße und gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL).
Von den 795 randomisierten Patienten waren die Mehrzahl Männer (84 %), „weiß" (73 %), aktuelle oder frühere Raucher (95 %), mit einem ECOG-Performance-Status bei Studienbeginn von 1 (67 %) oder 0 (33 %).
Die Secondline-Therapie mit GIOTRIF verbesserte das PFS und OS der Patienten mit NSCLC mit Plattenepithel-Histologie im Vergleich zu Erlotinib signifikant. Die Wirksamkeitsergebnisse zum Zeitpunkt der primären Analyse des OS für alle randomisierten Patienten sind in Abbildung 2 und Tabelle 10 zusammengefasst.

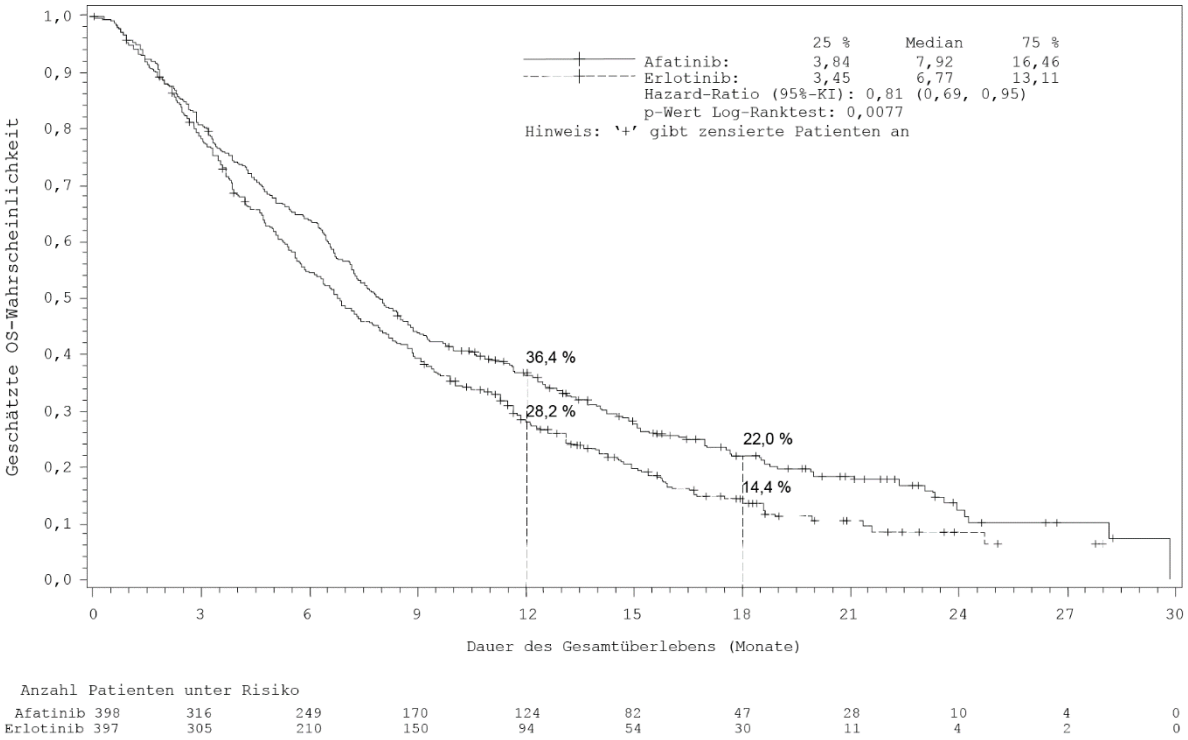
Tabelle 10: Wirksamkeitsergebnisse zu GIOTRIF vs. Erlotinib in der LUX-Lung 8-Studie auf Basis der primären Analyse des OS einschließlich aller randomisierten Patienten

	GIOTRIF (N = 398)	Erlotinib (N = 397)	Hazard-Ratio/ Odds-Ratio (95 %-KI)	p-Wert[2]
PFS Monate (Median)	2,63	1,94	HR 0,81 (0,69-0,96)	0,0103
OS Monate (Median) Nach 12 Monaten am Leben Nach 18 Monaten am Leben	7,92 36,4 % 22,0 %	6,77 28,2 % 14,4 %	HR 0,81 (0,69-0,95)	0,0077
Objektive Ansprechrate (CR+PR)[1]	5,5 %	2,8 %	OR 2,06 (0,98-4,32)	0,0551
Dauer des Ansprechens Monate (Median)	7,29	3,71		

[1] CR = komplette Remission; PR = partielle Remission
[2] p-Wert für PFS/OS mittels stratifiziertem Log-Rang-Test; p-Wert für objektive Ansprechrate mittels logistischer Regression

Die Hazard-Ratio für das Gesamtüberleben betrug bei Patienten < 65 Jahre 0,68 (95 %-KI 0,55-0,85) und bei Patienten ≥ 65 Jahre 0,95 (95 %-KI 0,76-1,19).

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das OS nach Behandlungsgruppe in der LUX-Lung 8-Studie



Der PFS-Vorteil war von einer Verbesserung krankheitsbezogener Symptome und einer Verlängerung der Zeit bis zu deren Verschlechterung begleitet (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Ergebnisse für die Symptome für GIOTRIF vs. Erlotinib in der LUX-Lung 8-Studie (EORTC QLQ-C30 & QLQ-LC13)

	Husten	Dyspnoe	Schmerzen
% der Patienten mit Verbesserung[a,c]	43 % vs. 35 %; p = 0,0294	51 % vs. 44 %; p = 0,0605	40 % vs. 39 %; p = 0,7752
Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung (Monate)[b,c]	4,5 vs. 3,7 HR 0,89; p = 0,2562	2,6 vs. 1,9 HR 0,79; p = 0,0078	2,5 vs. 2,4 HR 0,99; p = 0,8690

[a] Werte für GIOTRIF vs. Erlotinib, p-Wert mittels logistischer Regression
[b] p-Wert für die Zeit bis zur Verschlechterung mittels stratifiziertem Log-Rang-Test
[c] p-Werte wurden nicht für Multiplizität adjustiert

Die Wirksamkeit bei EGFR-negativen Tumoren ist nicht erwiesen.

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für dieses Arzneimittel eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Indikation NSCLC gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen). Allerdings wurde das pädiatrische Entwicklungsprogramm bei Kindern und Jugendlichen mit anderen Erkrankungen durchgeführt.

Eine unverblindete, multizentrische Phase-I/II-Dosiseskalationsstudie untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von GIOTRIF bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis unter 18 Jahren mit rezidivierenden/refraktären neuroektodermalen Tumoren, Rhabdomyosarkomen und/oder anderen soliden Tumoren mit bekannter Dysregulierung des ErbB-Signalweges, und zwar unabhängig von der Tumorhistologie. Insgesamt wurden 17 Patienten in der Dosisfindungsphase der Studie behandelt. In dem Expansionsteil der Studie, in der die maximal tolerierte Dosis (MTD) verabreicht wurde, erhielten 39 Patienten, die anhand von Biomarkern für die Dysregulierung des ErbB-Signalweges ausgewählt wurden, GIOTRIF in einer Dosis von 18 mg/m²/Tag. In diesem Expansionsteil war bei 38 Patienten kein objektives Ansprechen zu beobachten, darunter 6 Patienten mit refraktärem hochgradigem Gliom (HGG), 4 Patienten mit diffusem intrinsischem Ponsgliom (DIPG), 8 Patienten mit Ependymom und 20 Patienten mit anderen Histologien. Ein Patient mit einem neuronal-glialen Gehirntumor mit einer CLIP2-EGFR-Genfusion zeigte ein bestätigtes partielles Ansprechen (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur pädiatrischen Anwendung). Das Nebenwirkungsprofil von GIOTRIF bei pädiatrischen Patienten entsprach dem bei Erwachsenen beobachteten Sicherheitsprofil.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Die C_{max} von Afatinib wurde etwa 2 bis 5 Stunden nach oraler Gabe von GIOTRIF gemessen. Die Werte für C_{max} und $AUC_{0-\infty}$ stiegen im Dosisbereich von 20 mg bis 50 mg GIOTRIF leicht überproportional an. Die systemische Exposition gegenüber Afatinib

nimmt bei Einnahme mit einer Mahlzeit mit hohem Fettgehalt gegenüber einer Einnahme im Nüchternzustand um 50 % (C_{max}) bzw. 39 % ($AUC_{0-\infty}$) ab. Auf Grundlage der aus klinischen Studien zu unterschiedlichen Tumortypen erhaltenen populationspharmakokinetischen Daten nahm die $AUC_{\tau,ss}$ im Mittel um 26 % ab, wenn innerhalb von 3 Stunden vor oder 1 Stunde nach Einnahme von GIOTRIF Nahrung zugeführt wurde. Daher sollten Patienten mindestens 3 Stunden vor und mindestens 1 Stunde nach Einnahme von GIOTRIF keine Nahrung zu sich nehmen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Verteilung
In vitro bindet Afatinib zu etwa 95 % an menschliche Plasmaproteine. Afatinib bindet sowohl nicht-kovalent (übliche Proteinbindung) als auch kovalent an Proteine.

Biotransformation
Enzymatisch katalysierte metabolische Reaktionen spielen *in vivo* für Afatinib eine zu vernachlässigende Rolle. Die wichtigsten zirkulierenden Afatinib-Metaboliten waren kovalente Addukte an Proteinen.

Elimination
Afatinib wird beim Menschen vorwiegend über den Stuhl ausgeschieden. Nach Gabe einer Lösung zum Einnehmen von 15 mg Afatinib wurden 85,4 % der Dosis im Stuhl und 4,3 % im Urin nachgewiesen. Die Muttersubstanz Afatinib machte 88 % der nachgewiesenen Substanz aus. Afatinib wird mit einer effektiven Halbwertszeit von etwa 37 Stunden eliminiert. Demgemäß wurden Steady-State-Plasmakonzentrationen von Afatinib nach mehrmaliger Afatinib-Gabe innerhalb von 8 Tagen erreicht und bewirkten eine Akkumulation um den Faktor 2,77 ($AUC_{0-\infty}$) bzw. 2,11 (C_{max}). Für länger als 6 Monate mit Afatinib behandelte Patienten wurde eine terminale Halbwertszeit von 344 Stunden geschätzt.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion
Weniger als 5 % einer Afatinib-Einzeldosis werden über die Nieren ausgeschieden. Die Exposition gegenüber Afatinib bei Patienten mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion wurde mit der bei gesunden Probanden nach einer Einzeldosis von 40 mg GIOTRIF verglichen. Patienten mit mittelschwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (n = 8; eGFR 30-59 ml/min/1,73 m² gemäß der MDRD[*Modification of Diet in Renal Disease*]-Formel) hatten eine Exposition von 101 % (C_{max}) bzw. 122 % (AUC_{0-tz}) im Vergleich zu den gesunden Probanden der Kontrollgruppe. Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (n = 8; eGFR 15-29 ml/min/1,73 m² gemäß der MDRD-Formel) hatten eine Exposition von 122 % (C_{max}) bzw. 150 % (AUC_{0-tz}) im Vergleich zu den gesunden Probanden der Kontrollgruppe. Auf Grundlage dieser Studie und der Analyse populationspharmakokinetischer Daten aus klinischen Studien zu unterschiedlichen Tumortypen wird der Schluss gezogen, dass bei Patienten mit leichter (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²), mittelschwerer (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) oder schwerer (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) Beeinträchtigung der Nierenfunktion keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich ist. Jedoch sollten Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion überwacht werden (siehe „Populationspharmakokinetische Analyse von besonderen Patientengruppen“ weiter unten sowie Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit einer eGFR < 15 ml/min/1,73 m² oder unter Dialyse wurde GIOTRIF nicht untersucht.

Eingeschränkte Leberfunktion
Afatinib wird hauptsächlich über die Galle / den Stuhl ausgeschieden. Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittlerer (Child-Pugh-Klasse B) Beeinträchtigung der Leberfunktion wiesen nach einer GIOTRIF-Einzeldosis von 50 mg eine vergleichbare Exposition auf wie gesunde Probanden. Dies steht im Einklang mit den populationspharmakokinetischen Daten aus klinischen Studien zu verschiedenen Tumortypen (siehe weiter unten „Populationspharmakokinetische Analyse von besonderen Patientengruppen“). Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion scheint keine Anpassung der Anfangsdosis notwendig zu sein (siehe Abschnitt 4.2). Die Pharmakokinetik von Afatinib wurde bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Populationspharmakokinetische Analyse von besonderen Patientengruppen
Es wurde eine populationspharmakokinetische Analyse von 927 Krebspatienten vorgenommen (764 mit NSCLC), die GIOTRIF als Monotherapie erhielten. Bei keiner der folgenden untersuchten Kovariablen wurde eine Anpassung der Anfangsdosis für notwendig erachtet.

Alter
Es wurde kein signifikanter Einfluss des Lebensalters (Spanne: 28-87 Jahre) auf die Pharmakokinetik von Afatinib beobachtet.

Körpergewicht
Im Vergleich zu einem Patienten mit 62 kg Körpergewicht (medianes Körpergewicht der Patienten der Gesamtpatientenpopulation) nahm die Plasmaexposition ($AUC_{\tau,ss}$) bei einem Patienten mit 42 kg Körpergewicht (2,5. Perzentile) um 26 % zu und bei einem Patienten mit 95 kg Körpergewicht (97,5. Perzentile) um 22 % ab.

Geschlecht
Weibliche Patienten wiesen um 15 % höhere Plasmaspiegel ($AUC_{\tau,ss}$, korrigiert für Körpergewicht) auf als männliche Patienten.

Ethnische Abstammung
Einer populationspharmakokinetischen Analyse zufolge, die Patienten aus asiatischen, weißen und schwarzen Ethnien einschloss, hatte die ethnische Abstammung keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Afatinib. Für schwarze ethnische Gruppen lagen begrenzte Daten vor.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Der Afatinib-Plasmaspiegel nahm bei einer Verringerung der Kreatinin-Clearance (CrCl, berechnet nach Cockroft-Gault) mäßig zu: Im Vergleich zu einem Patienten mit einer CrCl von 79 ml/min (mediane CrCl bei den Patienten der untersuchten Gesamtpatientenpopulation) nimmt der Afatinib-Plasmaspiegel bei einem Patienten mit einer CrCl von 60 ml/min oder 30 ml/min ($AUC_{\tau,SS}$) um 13 % bzw. 42 % zu und bei einem Patienten mit einer CrCl von 90 ml/min oder 120 ml/min um 6 % bzw. 20 % ab.

Eingeschränkte Leberfunktion
Patienten mit leichter bis mittelschwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (bestimmt anhand veränderter Leberwerte) wiesen keine relevante Veränderung der Afatinib-Plasmaspiegel auf. Für mittelgradige und schwere Beeinträchtigung der Leberfunktion lagen begrenzte Daten vor.

Andere Patientenmerkmale / intrinsische Faktoren
Andere Patientenmerkmale / intrinsische Faktoren, für die ein relevanter Einfluss auf die Afatinib-Plasmaspiegel beobachtet wurde, waren: ECOG-Performance-Status, Lactatdehydrogenase-Spiegel, alkalischer Phosphatase-Spiegel und Gesamtprotein. Die individuellen Effektgrößen für diese Kovariablen wurden als nicht klinisch relevant bewertet. Raucheranamnese, Alkoholkonsum (begrenzte Daten) oder Vorliegen von Lebermetastasen hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Afatinib.

Kinder und Jugendliche
Nach der Gabe von 18 mg/m² Afatinib war die Steady-State-Exposition (AUC und C_{max}) bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis unter 18 Jahren vergleichbar mit der bei Erwachsenen, die 40-50 mg Afatinib erhielten (siehe auch Abschnitt 4.2 für Informationen zur pädiatrischen Anwendung).

Weitere Informationen zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Wechselwirkungen mit Transportsystemen der Arzneimittelaufnahme
In-vitro-Daten zufolge sind auf einer Hemmung der Transporter OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 und OCT3 beruhende Arzneimittelwechselwirkungen mit Afatinib unwahrscheinlich.

Wechselwirkungen mit Cytochrom-P450(CYP)-Enzymen
Beim Menschen wurde beobachtet, dass enzymatische Stoffwechselreaktionen beim Afatinib-Metabolismus eine zu vernachlässigende Rolle spielen. Etwa 2 % einer Afatinib-Dosis wurden durch FMO3 metabolisiert, und die CYP3A4-abhängige N-Demethylierung lag unterhalb der quantifizierbaren Nachweisgrenze. Afatinib hat weder einen hemmenden noch einen induzierenden Einfluss auf CYP-Enzyme. Wechselwirkungen zwischen diesem Arzneimittel und anderen Arzneimitteln, welche CYP-Enzyme beeinflussen oder von diesen metabolisiert werden, sind daher unwahrscheinlich.

Einfluss einer Hemmung der UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) auf Afatinib
In-vitro-Daten zufolge sind auf einer UGT1A1-Hemmung beruhende Arzneimittelwechselwirkungen mit Afatinib unwahrscheinlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die einmalige orale Gabe an Mäuse und Ratten ergab eine geringe Akut-Toxizität von Afatinib. In Studien mit wiederholter oraler Gabe über bis zu 26 Wochen an Ratten oder bis zu 52 Wochen an Minischweine waren die hauptsächlich betroffenen Organe die Haut (Veränderungen im Bereich der Dermis, Epithelatrophie und Follikulitis bei Ratten), der Gastrointestinaltrakt (Diarrhö, Magenerosionen, Epithelatrophie bei Ratten und Minischweinen) und die Nieren (Papillennekrose bei Ratten). Diese Veränderungen traten je nach Befund unterhalb, bei oder oberhalb der klinisch relevanten Exposition auf. Darüber hinaus wurde bei beiden Spezies in unterschiedlichen Organen eine pharmakodynamisch vermittelte Epithelatrophie beobachtet.

Reproduktionstoxizität
Alle Arzneimittel, die an den EGFR binden, inklusive GIOTRIF, können aufgrund ihres Wirkmechanismus den Fötus schädigen. Die mit Afatinib durchgeführten Studien zur embryofötalen Entwicklung ergaben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen. Dabei lag die jeweilige systemische Gesamtexposition (AUC) entweder etwas oberhalb (Faktor 2,2 bei Ratten) oder unterhalb (Faktor 0,3 bei Kaninchen) der bei Patienten beobachteten Spiegel.

Radioaktiv markiertes Afatinib, das am Tag 11 der Säugezeit oral gegeben wurde, wurde in die Muttermilch von Ratten ausgeschieden.

Eine Fertilitätsstudie zu männlichen und weiblichen Ratten bis zur maximal verträglichen Dosis ergab keinen signifikanten Einfluss auf die Fertilität. Die systemische Gesamtexposition (AUC_{0-24}) bei männlichen und weiblichen Ratten lag im Bereich oder unterhalb der humantherapeutischen Exposition (Faktor 1,3 bzw. 0,51).
Eine Studie an Ratten bis zur maximal verträglichen Dosis ergab keinen relevanten Einfluss auf die prä-/postnatale Entwicklung. Die höchste systemische Gesamtexposition (AUC_{0-24}) bei weiblichen Ratten lag unterhalb der bei Patienten beobachteten (Faktor 0,23).

Phototoxizität
Ein *In-vitro*-3T3-Test ergab, dass Afatinib ein phototoxisches Potenzial haben könnte.

Kanzerogenes Potenzial
Es wurden keine Studien zum kanzerogenen Potenzial von GIOTRIF durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Crospovidon (Typ A)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmüberzug

GIOTRIF 20 mg Filmtabletten
Hypromellose (E464)
Macrogol 400
Titandioxid (E171)
Talkum (E553b)
Polysorbat 80 (E433)

GIOTRIF 30, 40 und 50 mg Filmtabletten
Hypromellose (E464)
Macrogol 400
Titandioxid (E171)
Talkum (E553b)
Polysorbat 80 (E433)
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Perforierte Einzeldosis-Blisterpackung aus PVC/PVDC. Jede Blisterpackung ist zusammen mit einem Beutel Trockenmittel in einem laminierten Aluminiumbeutelchen verpackt und enthält 7 × 1 Filmtablette. Packungsgrößen mit jeweils 7 × 1, 14 × 1 oder 28 × 1 Filmtablette.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

GIOTRIF 20 mg Filmtabletten
EU/1/13/879/001
EU/1/13/879/002
EU/1/13/879/003

GIOTRIF 30 mg Filmtabletten
EU/1/13/879/004
EU/1/13/879/005
EU/1/13/879/006

GIOTRIF 40 mg Filmtabletten
EU/1/13/879/007

EU/1/13/879/008
EU/1/13/879/009

GIOTRIF 50 mg Filmtabletten
EU/1/13/879/010
EU/1/13/879/011
EU/1/13/879/012

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. September 2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Mai 2018

10. STAND DER INFORMATION

März 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.